

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

REC'D 05 JUL 2000

WIPO

PCT

EP 00 15658

**PRIORITY  
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)**Bescheinigung**

Die LTS Lohmann Therapie-Systeme AG in Andernach/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Mikroreservoirsystem auf Basis von Polysiloxanen und  
ambiphilen Lösemitteln"

am 4. Dezember 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht und erklärt,  
dass sie dafür die Innere Priorität der Anmeldung in der Bundesrepublik Deutschland vom  
2. Juli 1999, Aktenzeichen 199 30 340.1, in Anspruch nimmt.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol  
A 61 L 15/44 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 18. April 2000

**Deutsches Patent- und Markenamt**

**Der Präsident**

Im Auftrag

Grund

Aktenzeichen: 199 58 554.7

## **Mikroreservoirsystem auf Basis von Polysiloxanen und ambiphilen Lösemitteln.**

5

Transdermale therapeutische Systeme TTS können unter Vernachlässigung von wenig gebräuchlichen Sonderformen in zwei Grundtypen unterschieden werden, die sogenannten Matrixsysteme und die sogenannten Reservoirsysteme.

10

Bei den sogenannten Matrixsystemen ist im einfachsten Fall der Wirkstoff in einer selbstklebenden Schicht gelöst bzw. zum Teil auch nur suspendiert oder dispergiert in Form von Kristallen.

15

Die von den Matrixsystemen zu unterscheidenden Reservoirsysteme stellen eine Art Beutel aus einer inertem Rückschicht und einer wirkstoffdurchlässigen Membran dar, wobei sich der Wirkstoff in einer flüssigen Zubereitung in diesem Beutel befindet. Meistens ist die Membran mit einer Kleberschicht versehen, die der Verankerung des Systems auf der Haut dient.

20

Systeme mit flüssigen Mikroreservoirien können gewissermaßen als Zwitter aus den beiden Grundformen angesehen werden. Auch hier befindet sich der Wirkstoff zum größten Teil nicht in den polymeren Bestandteilen des Systems, sondern in den flüssigen Mikroreservoirien, die in die Polymerschichten eingebettet sind. In ihrem einfachsten Fall sind die flüssigen Mikroreservoirie in einer selbstklebenden

25

Polymerschicht eingebettet, wobei der Kleber dann selbst als eine Art Membran aufgefaßt werden kann. Ein so gestaltetes System ist rein äußerlich nicht von einem gewöhnlichen Matrixsystem zu unterscheiden. Erst bei der mikroskopischen Betrachtung sind die Mikroreservoirie und damit die heterogene Struktur des Kleberfilms zu erkennen. Ein solches System in seiner einfachsten Ausführung ist in Figur 1 dargestellt.

30

Ist jedoch die so mit Wirkstoff beladene Schicht nicht oder nicht ausreichend selbstklebend, kann eine weitere geeignete selbstklebende Schicht, die zur Verankerung des Systems auf der Haut dient, aufgebracht werden. Die gleiche Maßnahme kann dann nötig sein, um die Rückschicht des Systems besser auf der  
5 wirkstoffbeladenen Schicht zu verankern. Ein solches System mit zwei zusätzlichen Kleberschichten ist in Figur 2 dargestellt. Natürlich ist auch bei solchen Systemen die Möglichkeit gegeben, hautseitig die wirkstoffbeladene Schicht mit einer Steuermembran und dann gegebenenfalls diese Membran hautseitig mit einer Hautkleberschicht zu versehen. Auch diese Hautkleberschicht kann dann zur  
10 Abgabe einer Initialdosis mit Mikroreservoirien ausgestattet sein.

Bevorzugtes Polymer für Mikroreservoirsysteme sind Polysiloxane. Polysiloxane haben nur ein geringes Lösevermögen für Wirkstoffe. Dies bedeutet, daß die Wirkstoffe in Polysiloxanen ohne Zusätze zum größten Teil nur dispergiert und nicht  
15 im Polymer gelöst vorliegen.

Durch die Verwendung von Mikroreservoirien mit physiologisch akzeptablen Lösemitteln für den einzuarbeitenden Wirkstoff kann die Beladung mit gelöstem Wirkstoff wesentlich verbessert werden.

20

Wirkstoffabgabesysteme mit Mikroreservoirien sind beschrieben in den US-Patentschriften 3,946,106 und 4,053,580, bei denen als Basis für die sehr hydrophilen Flüssigreservoirie Polyethylenglykol, Propylenglykol oder 1,3-Butandiol in Abmischung mit Wasser und als Polymer ein spezielles in-situ vernetzbares  
25 Zweikomponentenpolysiloxan eingesetzt wird. Die in diesen beiden Patentschriften beschriebenen Systeme sind jedoch für die transdermale Applikation nicht vorgesehen und ungeeignet.

In der US-Patentschrift 4,814,184 ist ein transdermales System auf Basis von einem  
30 Polysiloxan, einem Emulgator auf Basis einer polyoxethylierten Organopolysiloxanverbindung und einem polaren hydrophilen Wirkstoff, gelöst in einer hydrophilen Flüssigkeit, beschrieben. Speziell genannt als Lösemittel für den

hydrophilen polaren Wirkstoff werden Polyethylenglykole mit einem Molekulargewicht zwischen 200 und 2000. Der Nachteil dieses Systems ist es, daß ein Emulgator benötigt wird und polare hydrophile Lösemittel nur hydrophile polare Wirkstoffe in genügender Menge lösen. Sie sind damit nicht geeignet für Wirkstoffe mit mittlerer Polarität, die gerade wegen dieser Eigenschaft für die transdermale Verabreichung besonders gut geeignet sind.

In der US-Patentschrift 5,145,682 ist ein System für Estradiol und Estradiolderivate, gegebenenfalls in Kombination mit einem Gestagen beschrieben, bei dem wasserunlösliche bzw. mit Wasser nicht mischbare permeationsfördernde Mittel - speziell genannt ist n-Dodecylalkohol - in Form von Mikroreservoir in eine selbstklebende Polymerschicht eingearbeitet sind. Auch solche sehr lipophilen Substanzen wie mittel- und langkettige Alkohole sind keine guten Lösemittel für Wirkstoffe mit mittlerer Polarität und damit auch nicht für das in dieser Patentschrift ausdrücklich erwähnte Estradiol. Ihre Aufgabe ist es daher nicht, den Wirkstoff zu lösen, sondern lediglich als permeationsfördernde Mittel zu wirken und die Barrierefunktion des Stratum Corneums zu reduzieren.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, durch die Verwendung von geeigneten physiologisch akzeptablen Lösemitteln die Beladung von Silikonklebern mit gelösten Wirkstoffen mittlerer Polarität zu verbessern und damit den Einsatzbereich von Silikonklebern und Mikroreservoirsystemen zu erweitern.

Dies gelingt erfindungsgemäß dadurch, daß zur Bildung von Mikroreservoir ambiphile, bevorzugt bei Raumtemperatur flüssige dipolare organische Lösemittel verwendet werden, die aufgrund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften nur eine beschränkte Mischbarkeit mit Siliconpolymeren aufweisen und zusätzlich zu einem gewissen Grad, vorzugsweise zumindestens im Gew.-Verhältnis 1:1, z. B. 1:3, mit Wasser mischbar sind.

Der Begriff „ambiphile Lösemittel“ besagt, was durch den Wortteil „ambi“ ausgesagt wird, daß diese Stoffe eine zweifache Philie aufweisen, nämlich sowohl eine gewisse

Hydrophilie als auch eine gewisse Lipophilie. Es handelt sich bei ihnen in erster Linie um dipolare organische Lösemittel. Die Mischbarkeit mit Silikonpolymeren beträgt zweckmäßig nicht über 20, Gew.-%

- 5 Ambiphile Lösemittel stehen bezüglich ihrer Eigenschaften zwischen den sehr polaren Lösemitteln wie Wasser und den sehr lipophilen Lösemitteln wie Alkanen, niederen Fettalkoholen (mit 6-12 C-Atomen) und Diethylether. Das heißt, daß sie zu einem gewissen Grad mit organischen Flüssigkeiten wie Ethylacetat und hydrophilen Lösemitteln wie Methanol oder Wasser mischbar sind und damit ein gutes
- 10 Lösevermögen für nicht zu lipophile und nicht zu hydrophile Substanzen, also Wirkstoffe mittlerer Polarität haben.

Die Mikroreservoirsysteme, die unter Verwendung solcher ambiphilen, insbesondere dipolaren organischen Lösemittel im Sinne dieser Erfindung hergestellt sind, können

15 generell wie folgt charakterisiert werden:

Transdermales therapeutisches System, umfassend eine für Wirkstoffe undurchlässige Rückschicht, zumindest eine Polymerschicht mit darin enthaltenen, d. h. dispergierten Mikroreservoirien und mindestens einem Wirkstoff und eine vor

---

20 Gebrauch zu entfernende Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß

- der Polymeranteil der Polymerschicht zumindest zu 70, vorzugsweise zumindest zu 80 Gew.-%, aus Polysiloxanen besteht,
  - die Mikroreservoirie den Wirkstoff in gelöster Form enthalten,
  - das Lösemittel für den Wirkstoff mindestens 50, vorzugsweise mindestens 80
- 25 Gew.-% eines ambiphilen Lösemittels enthält,
- 
- das ambiphile Lösemittel zu nicht mehr als etwa 20 Gew.-% in Polysiloxanen löslich ist.

Vorzugsweise ist das ambiphile Lösemittel mit Wasser zumindest bis zu einem

30 Gewichtsverhältnis von 1 : 3 mischbar.

Die beschränkte Mischbarkeit mit Polysiloxanen beruht auf den polaren Eigenschaften der ambiphilen, insbesondere dipolaren Lösemittel und ist ein wichtiges Kriterium, da es einerseits die Ausbildung von Mikroreservoirien erst erlaubt und andererseits vermeidet, daß wegen zu hoher Mischbarkeit die Kohäsion der aus Polysiloxanen gebildeten Filme in nicht zu akzeptierender Weise geschädigt wird. Eine Wassermischbarkeit von mindestens etwa 25 Gew.-%, z. B. 1:1, ist ebenfalls Ausdruck des Charakters dieser Lösemittel. Sie sind dadurch in der Lage, Wirkstoffe mit mittlerer Polarität, die die Mehrzahl der Wirkstoffe mit Eignung zur transdermalen Anwendung repräsentieren, in der notwendigen Konzentration zu lösen.

10

Geeignete Lösemittel können unter Verbindungen gefunden werden, die dadurch charakterisiert sind, daß sie über mindestens eine freie Hydroxylgruppe und mindestens einen weiteren Ethersauerstoff oder zumindest über 2 freie Hydroxylgruppen verfügen.

15

Die begrenzte Löslichkeit in Polysiloxanen (höchstens 20 Gew.-% ) kann experimentell wie folgt bestimmt werden: Zu einer Lösung des Polysiloxans werden, bezogen auf den Feststoff, etwa 20 Gew.-% des zu testenden Lösemittels gegeben; die Mischung wird schnell gerührt und anschließend auf eine transparente Folie beschichtet. Das Lösemittel des Klebers wird nun bei einer 50°C nicht überschreitenden Temperatur entfernt. Der resultierende Film wird anschließend unter dem Mikroskop auf Tröpfchen des zu testenden Lösemittels untersucht. Sind Tröpfchen zu erkennen, ist damit gesichert, daß die Löslichkeit unterhalb von 20 Gew.-% liegt.

25

Beispiele für solche Lösemittel sind die verschiedenen Butandiole, insbesondere das 1,3-Butandiol, Dipropylenglykol, Tetrahydrofurfurylalkohol, Diethylenglykoldimethylether, Diethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykolmonobutylether, Propylenglykol, Dipropylenglykol, Carbonsäureester von Tri- und Diethylenglykol, polyoxyethylierte Fettalkohole von 6-18 C-Atomen.

30

Zur Erzielung der für den jeweiligen Wirkstoff idealen Sättigungslöslichkeit können diese Lösemittel auch in Abmischungen verwendet werden. Idealerweise sind die Mikroreservoirs bis auf die in ihnen enthaltenen Wasserspuren und den während der Herstellung nicht vermeidbaren Wassereintrag frei von Wasser. Trotzdem kann es in  
5 Einzelfällen von Vorteil sein, dem Lösemittel Wasser zur Erniedrigung oder Erhöhung der Löslichkeit der Wirkstoffe in gewissen Mengen beizumischen.

Im allgemeinen haben diese Lösemittel einen Siedepunkt von über 80 °C, insbesondere über 110 °C unter Normalbedingungen. Dies ist keine strikte  
10 Einschränkung, macht es aber einfacher, das Lösemittel des Polysiloxans während des Herstellprozesses relativ selektiv zu entfernen, ohne das Lösemittel der Mikroreservoirs in nicht mehr akzeptablen Mengen mit abziehen.

Den ambiphilen Lösemitteln können kleinere Anteile an Zusätzen wie Tri- und  
15 Partialglyceride mittlerer und höherer Fettalkohole und Fettsäuren (C<sub>12</sub> – C<sub>22</sub>) sowie die weiter unten genannten Hilfsstoffe (außer Füllstoffen) zugemischt werden.

Zur Herstellung der Systeme wird der Wirkstoff in dem für ihn geeigneten Lösemittel, bzw. Lösemittelgemisch, gelöst und diese Lösung zu der Lösung des Polysiloxans  
20 gegeben. Neben dem ambiphilen und in dem System verbleibenden Lösemittel können dabei auch zusätzlich niedrig siedende Lösemittel wie z.B. Ethanol verwendet werden, die zusammen mit den Lösemitteln des Polysiloxans entfernt werden. Durch schnelles Rühren wird nun die Lösung des Wirkstoffs in der Lösung des Polymers dispergiert. Die resultierende Dispersion wird auf eine abhässig  
25 ausgerüstete Folie, z.B. mit einem Erichsen-Rakel, in der gewünschten Dicke

beschichtet und das Lösemittel des Polymers bei Temperaturen von 40 - 100 °C, bevorzugt zwischen 40 und 80 °C entfernt. Naturgemäß sollte in jedem Falle der Siedepunkt des ambiphilen Lösemittels über dem des Lösemittels für das Polysiloxan liegen, zweckmäßig mindestens 10, vorzugsweise mindestens 30 °C.  
30 Anschließend wird der getrocknete Film mit einer als Rückschicht dienenden Folie kaschiert. Dann werden die Systeme ausgestanzt. Ist der resultierende Film nicht oder nur ungenügend klebend, kann er nach Standardverfahren mit einer

zusätzlichen Hautkleberschicht und einer Verankerungsschicht zur Rückschicht ausgestattet werden.

5 Selbstverständlich können, wenn vorteilhaft, in das System weitere Hilfsstoffe wie permeationsfördernde Stoffe, Füllstoffe, viskositätsbeeinflussende Verbindungen oder pH-regulierende Substanzen eingearbeitet werden.

10 Permeationsfördernde Stoffe dienen dazu, die Barriereigenschaften des Stratum Corneums im Sinne einer Erhöhung der Wirkstoffdurchlässigkeit zu beeinflussen. Solche Substanzen sind dem Fachmann wohlbekannt und es muß - wenn notwendig - durch Permeationsstudien der für den jeweiligen Wirkstoff geeignete Stoff gefunden werden.

15 Füllstoffe wie Silicagele, Titandioxid und Zinkoxid können in Verbindung mit dem Polymer eingesetzt werden, um einige physikalische Parameter wie Kohäsion und Klebkraft in der gewünschten Art und Weise beeinflussen.

20 Viskositätserhöhende Substanzen werden bevorzugt in Verbindung mit der Wirkstofflösung eingesetzt. So wurde gefunden, daß die Dispersion der Wirkstofflösung in der Lösung des Polymers durch eine etwas erhöhte Viskosität der Wirkstofflösung erleichtert wird und zusätzlich die Dispersion an Stabilität gewinnt. Geeignete Substanzen zur Erhöhung der Viskosität der Wirkstofflösung sind z.B. Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und hochmolekulare Polyacrylsäuren bzw. deren Salze und/oder Derivate wie Ester.

25

Die bevorzugte Größe der Mikroreservoirs reicht von 5 – 50 µm und hängt im wesentlichen von der Dicke der die Mikroreservoirs enthaltenden Schicht ab. Generell kann gesagt werden, daß die maximale Größe der Mikroreservoirs 80 % der Dicke der Polymerschicht nicht überschreiten soll. Besonders bevorzugt wird  
30 eine Größe zwischen 5 und 30, insbesondere 10 und 25 µm, da diese Größe verträglich ist mit den üblichen Dicken wirkstoffbeladener Filme.



pH-regulierende Substanzen werden vielfach in Verbindung mit der Wirkstofflösung eingesetzt, da Wirkstoffe mit sauren oder basischen Gruppen eine stark pH-abhängige Löslichkeit und Permeationsrate durch die menschliche Haut haben. Durch den pH-Wert kann deshalb die Abgaberate unter in-vivo-Bedingungen  
5 gesteuert werden.

Da die ambiphilen Lösemittel im Sinne dieser Erfindung fast alle einen bei Raumtemperatur nicht ganz zu vernachlässigenden Dampfdruck besitzen, ist es wichtig, daß die Systeme während der Lagerung kein Lösemittel verlieren. Es ist  
10 deshalb wichtig, daß das Primärpackmittel sehr dicht gegenüber dem Lösemittel für den Wirkstoff ist und die inneren Schichten des Packstoffmaterials nur sehr begrenzt dieses Lösemittel aufnehmen. Als Primärpackmittel für transdermale therapeutische Systeme werden in den meisten Fällen heißsiegelbare  
Folienverbunde benutzt. Als besonders geeignet für diese speziellen Systeme sind  
15 Folienverbunde, die eine geschlossene Aluminiumfolie besitzen und deren innere heißsiegelbare Schicht sehr dünn ist bzw. aus Barex besteht.

Barex Harze sind gemäß M.Th. Schuler „Kunststoffe-Plastics“ 9/1974, Seiten 13-20 thermoplastisch verarbeitbare Barriere-Kunststoffe auf Acrylnitril-Basis, die durch  
20 ~~Copolymerisation von Acrylnitril mit ausgesuchten Monomeren hergestellt sind und~~  
sich durch besondere chemische Beständigkeit auszeichnen. Diese Kunststoffe zeigen sehr gute Sperreigenschaften gegen verschiedene Gase wie Sauerstoff, Kohlendioxid, Stickstoff sowie viele chemische Agenzien wie Säuren, Alkalien und Lösemittel. Speziell ist Barex ein mit einem Butadien-Acrylnitril-Elastomer-  
25 modifiziertes Acrylnitril-Methylacrylat-Copolymer. Wichtige Barex-Produkte sind  
durch eine Propfcopolymerisation von 73-77 Gewichtsteilen Acrylnitril und 23-27 Gewichtsteilen Methylacrylat in Gegenwart von 8-10 Gewichtsteilen Butadien-Acrylnitril-Copolymer mit einem Gehalt von etwa 70 Gew.-% Butadien hergestellt.

30 Geeignete Silikonpolymere werden von verschiedenen Herstellern geliefert. Als besonders geeignet haben sich Polydimethylsiloxane der Fa. Dow Corning erwiesen, die auch in einer aminresistenten Variante geliefert werden. Die aminresistente

Variante verfügt über keine freien Silanolgruppen, die in Gegenwart von basischen Wirkstoffen weitere Kondensationsreaktionen eingehen können.

Die Polysiloxane werden als Lösung in unterschiedlichen Lösemitteln geliefert. Als  
5 besonders geeignet haben sich Lösungen in niedrigsiedenden Alkanen,  
insbesondere n-Hexan und n-Heptan gezeigt. Der besondere Vorteil dieser  
Lösemittel ist, daß sie als sehr lipophile unpolare Lösemittel nur sehr begrenzt mit  
den die Mikroreservoir bildenden ambiphilen, insbesondere dipolaren Lösemitteln  
mischbar sind und einen genügend hohen Dampfdruck besitzen, der es erlaubt, sie  
10 bei moderaten Temperaturen zu entfernen, so daß das ambiphile Lösemittel für die  
Wirkstoffe in genügender Menge im System verbleibt. Durch die begrenzte  
Mischbarkeit der ambiphilen Lösemittel mit n-Hexan und n-Heptan kommt es bei  
Entfernung dieser Lösemittel zu keinen Phasentrennungen, und die in der noch nicht  
getrockneten, für die Beschichtung vorgesehenen Masse vorgefundene  
15 Größenverteilung der wirkstoffbeladenen Tröpfchen des ambiphilen Lösemittels wird  
in etwa gleicher Größe auch im getrockneten Film vorgefunden.

Polysiloxane haben eine gewisse Neigung zum sogenannten kalten Fluß. Damit ist  
gemeint, daß sich solche Polymere wie sehr viskose Flüssigkeiten verhalten können  
20 ~~und aus dem Rand der Systeme austreten. Dieser kalte Fluß kann erfolgreich durch~~  
Füllstoffe wie z.B. Silicagel vermindert werden.

Polysiloxane sind nur beschränkt mit klebrigmachenden Zusätzen mischbar.  
Trotzdem kann es im Einzelfall von Vorteil sein, die Klebrigkeit durch den Zusatz  
25 geringer Mengen von Klebrigmachern (tackifier) wie Polyterpenen,  
Kolophoniumderivaten oder Silikonölen zu verbessern.

Als Material für die Rücksicht kommen alle Folien in Frage, die z.B. aus  
Polyethylen, Polypropylen, Polyestern wie Polyethylenterephthalat, einem Copolymer  
30 aus Ethylen und Vinylacetat (EVA) und Polyvinylchlorid bestehen. Solche Folien  
können auch aus Laminaten unterschiedlicher Polymerer bestehen und zusätzlich  
Farbschichten und/oder Farbpigmente enthalten. Solche Folien sind dem Fachmann

wohlbekannt, und es kann ohne Problem die für den jeweiligen Zweck beste Folie gefunden werden.

Als Material für die wiederentfernbar Schutzfolie kommen vor allem für Silikonkleber  
5 abhässig ausgerüstete Polyethylenterephthalatfolien in Frage.

Systeme im Sinne dieser Erfindung zeichnen sich durch eine gute Wirkstoffabgabe bei Applikation auf der Haut aus. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die amphiphilen Lösemittel während des Tragens Wasser aus der Haut aufnehmen und sich dieses  
10 Wasser aufgrund der sehr lipophilen Natur der Polysiloxane in den Mikroreservoirs sammelt. Durch diese Wasseraufnahme reduziert sich die Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffs in den Mikroreservoirs, was zu einer erhöhten bzw. trotz Wirkstoffabgabe relativ konstanten thermodynamischen Aktivität des Wirkstoffs führt.

15 Ein weiterer Faktor, der zu einer hohen bzw. konstanten thermodynamischen Aktivität des Wirkstoffs während der Applikationszeit führt, ist die Tatsache, daß amphiphile Lösemittel im Sinne dieser Erfindung selbst transdermal resorbiert werden. Dadurch wird die Menge des sich während der Tragezeit noch im System befindlichen Lösemittels geringer und damit die thermodynamische Aktivität des  
20 ~~Wirkstoffs entsprechend erhöht bzw. trotz Wirkstoffabgabe auf einem hohen Niveau~~ gehalten.

Bezüglich der Art des Wirkstoffs gibt es eigentlich nur die Einschränkung, daß er sich, bezogen auf die sich aus der Dosis und die beabsichtigte Verwendungsdauer  
25 notwendige Menge, in die mit Mikroreservoirs ausgestattete Polysiloxanschicht des transdermalen therapeutischen Systems einarbeiten läßt. Als Obergrenze ergibt sich aus praktischen Erwägungen heraus eine Tageshöchstdosis von etwa 10 mg.

Beispielhaft seien genannt: Hormone wie Estradiol und seine Derivate, Gestagene  
30 wie Norethisteronacetat und Levonorgestrel, Androgene wie Testosteron und seine Derivate,  $\beta$ -Blocker wie Bupranolol und Carvedilol, Calciumantagonisten wie Nimodipin, Nifedipin und Lacidipin, ACE-Hemmer wie Captopril, Antiemetika wie

Scopolamin, Psychopharmaka wie Haloperidol, Fluoxetin, Mianserin, Amitriptylin, Clomipramin und Paroxetin, Schmerzmittel wie Buprenorphin und Fentanyl, Antiasthmatica wie Salbutamol und Tolubuterol, Antiparkinsonmittel wie Biperiden und Selegilin, Muskelrelaxantia wie Tizanidin, Antihistaminika wie Dimethinden, Doxylamin, Alimemazin und Carbinoxamin.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Systeme im Sinne dieser Erfindung vorteilhaft geeignet sind für die transdermale Verabreichung von Wirkstoffen mit mittlerer Polarität und einer ca. 10 mg nicht übersteigenden Tagesdosis.

10

In den folgenden Beispielen wird die Herstellung einiger typischer Systeme beschrieben. Mit einigen Systemen, hergestellt wie in den Beispielen 2 und 4 beschrieben, wurden in-vitro Permeationsstudien unter Verwendung von dem Fachmann bekannten Franz-Diffusionszellen und menschlicher Epidermis durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien sind in den Fig. 3 und 4 graphisch dargestellt.

15

### Beispiel 1:

20

1,0 g Estradiol-hemihydrat werden in 10,0 g Diethylenglykolmonoethylether gelöst. Diese Lösung wird durch schnelles Rühren in 55,0 g eines aminresistenten Polydimethylsiloxans (BIO-PSA 4201 der Fa. Dow Corning; 73% Feststoffgehalt) dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel auf eine abhäsiv ausgerüstete Polyethylenterephthalatfolie (Scotchpak 1022 Fa. 3M) in einer Dicke von 400 µm beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt.

25

Der getrocknete Film wird mit der Rückschicht laminiert (Scotchpak 1220 der Fa. 3M). Daraus werden die Pflaster gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs eingeseigelt.

30

### Beispiel 2:

0,05 g Estradiol-hemihydrat und 0,5 g Norethisteronacetat werden in 4,5 g  
5 Diethylenglykolmonoethylether gelöst. Diese Lösung wird durch schnelles Rühren in  
20,5 g eines aminresistenten Polydimethylsiloxans (BIO-PSA 4301 der Fa. Dow  
Corning, 73% Feststoffgehalt) dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-  
Rakel in einer Dicke von 400 µm auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak  
1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C  
10 entfernt. Der getrocknete Film wird anschließend mit der Rückschicht (Scotchpak  
1220) laminiert.

BIO-PSA 4301 wird in einer Dicke von 50 µm auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie  
(Scotchpak 1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei  
15 ca. 45°C entfernt. Nun wird von dem zuerst hergestellten wirkstoffbeladenen Film die  
Schutzfolie (Scotchpak 1022) entfernt und der Film auf die im zweiten Schritt  
hergestellte Haftkleberschicht für die Haut laminiert. Aus dem resultierenden  
Gesamtlaminat werden nun die Pflaster gestanzt und in Beuteln des  
Primärpackstoffs eingesiegelt.

---

### Beispiel 3:

1,0 g Bupranolol werden in 3,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol gelöst. Diese Lösung wird  
durch schnelles Rühren in 21,9 g einer BIO-PSA 4301-Lösung (73% Feststoffgehalt)  
25 dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel auf eine abhäsiv  
ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) in einer Dicke von 400 µm beschichtet und das  
Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt. Der getrocknete Film  
wird mit der Rückschicht laminiert (Scotchpak 1220). Daraus werden die Pflaster  
gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs eingesiegelt.

#### Beispiel 4:

1,0 g Testosteron, 1,0 g Nicotinsäureamid und 0,4 g Ölsäure werden in 6,2 g  
5 Diethylenglykolmonoethylether und 6,2 g 1,3-Butandiol gelöst. Diese Lösung wird  
durch schnelles Rühren in 60 g einer BIO-PSA 4201-Lösung (73% Feststoffgehalt)  
dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel in einer Dicke von 400 µm  
auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) beschichtet und das  
Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45 C entfernt. Der getrocknete Film  
10 wird anschließend mit der Rückschicht (Scotchpak 1220) laminiert .

BIO-PSA 4301 wird in einer Dicke von 50 µm auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie  
(Scotchpak 1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei  
ca. 45°C entfernt. Nun wird von dem zuerst hergestellten wirkstoffbeladenen Film die  
15 Schutzfolie (Scotchpak 1022) entfernt und der Film auf die im zweiten Schritt  
hergestellte Haftkleberschicht laminiert. Aus dem resultierenden Gesamtlaminat  
werden nun die Pflaster gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs eingesiegelt.

---

20 In den Figuren 1 bis 4 haben die Ziffern folgende Bedeutung:

- (1) = Rückschicht
  - (2) = Polymerschicht
  - (3) = wirkstoffhaltige Mikroreservoir
  - (4) = Verankerungsschicht
  - 25 (5) = Hautkleberschicht
  - (6) = Schutzschicht
-

## Zusammenfassung

Ein transdermales therapeutisches System auf Basis von Polysiloxan, enthaltend  
5 Mikroreservoir mit Wirkstoff und einem ambiphilen Lösemittel.

10



15

20

---



25

---

30

## Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System, umfassend eine für Wirkstoffe undurchlässige Rückschicht, mindestens eine Polymerschicht mit darin enthaltenen Mikroreservoirn und mindestens einem Wirkstoff und eine vor Gebrauch zu entfernende Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) der Polymeranteil der Polymerschicht mindestens zu 70, vorzugsweise mindestens zu 80 Gew.-% aus Polysiloxanen besteht,
  - b) die Mikroreservoirn den Wirkstoff in gelöster Form enthalten,
  - c) das Lösemittel für den Wirkstoff zu mindestens 50, vorzugsweise mindestens 80 Gew.-% aus einem ambiphilen, insbesondere dipolaren organischen Lösemittel, besteht und
  - d) das amphiphile Lösemittel zu nicht mehr als etwa 20 Gew.-% in Polysiloxan löslich und mit Wasser zumindest bis zu einem Gewichtsverhältnis von 1:3 mischbar ist.
2. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysiloxan aminresistent ist.
- 
- ~~3. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroreservoirn nach Herstellung im wesentlichen frei von Wasser sind.~~
- 
4. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysiloxan selbstklebend ist und gegebenenfalls wenigstens einen Füllstoff enthält.
- 
5. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die mikroreservoirhaltige Schicht zumindest mit einer weiteren, mikroreservoirfreien, selbstklebenden Schicht zur Verankerung auf der Haut versehen und/oder zur Verankerung mit der Rückschicht versehen ist.



6. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das ambiphile Lösemittel bei Raumtemperatur flüssig ist, zweckmäßig einen Siedepunkt unter

- 5 Normalbedingungen von über 80 °C, insbesondere über 110 °C, aufweist, vorzugsweise Diethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykoldimethylether, eines der Butandiole, Tetrahydrofurfurylalkohol, Dipropylenglykol, Propylenglykol oder eine Mischung davon und zweckmäßig zu nicht mehr als 20 Gew.-% in n-Hexan oder n-Heptan löslich ist.

10

7. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Siedepunkt des dipolaren Lösemittels über dem des Lösemittels für das Polysiloxan liegt, zweckmäßig mindestens 10, vorzugsweise mindestens 30 °C.

15

8. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1- 7, dadurch gekennzeichnet, daß die maximale Größe der Mikroreservoirs 80 % der Dicke der Polymerschicht nicht überschreitet, wobei die Mikroreservoirs einen Durchmesser von durchschnittlich 5 - 50, bevorzugt von 5 - 25  $\mu\text{m}$  aufweisen.

---

20

9. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroreservoirs neben dem Wirkstoff und dem ambiphilen Lösemittel einen Kristallisationsinhibitor, ein

25 viskositätserhöhendes Mittel und / oder eine pH-regulierende Substanz enthalten.

---

25

10. Verfahren zur Herstellung von mit wirkstoffhaltigen Mikroreservoirs beladenen Filmen aus Polysiloxanen, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einem ambiphilen Lösemittel, das mindestens zu 50 Gew.-% aus

30 dipolaren organischen Lösemitteln besteht, gelöst wird, diese Lösung in einer Lösung eines Polysiloxans dispergiert wird, die resultierende Dispersion auf eine geeignete Folie beschichtet wird und

30

das Lösemittel des Polysiloxans bei Temperaturen zwischen 40 und 100 °C,  
bevorzugt zwischen 40 und 80 °C entfernt wird.

5

10

15

20

25

30

Fig. 1:

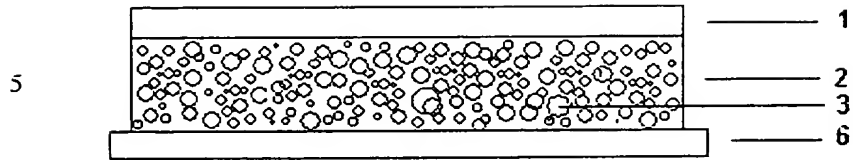


Fig. 2:

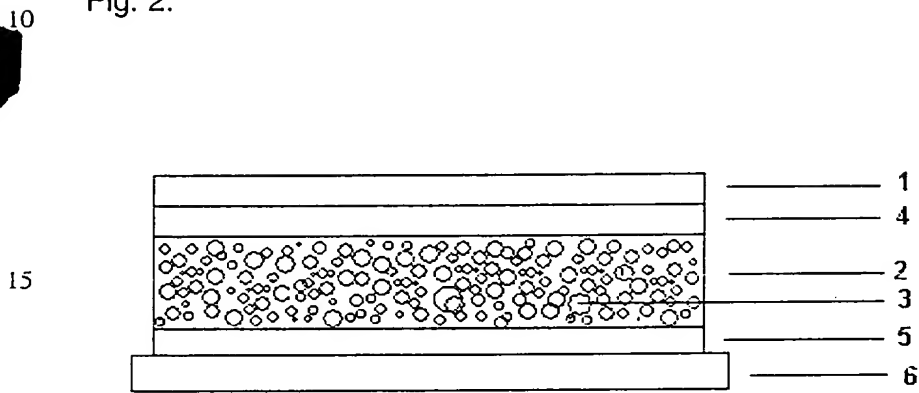


Fig. 3: Ergebnisse der Permeationsstudie eines Estradiol/Norethisteronacetatpflasters gemäß Beispiel 2

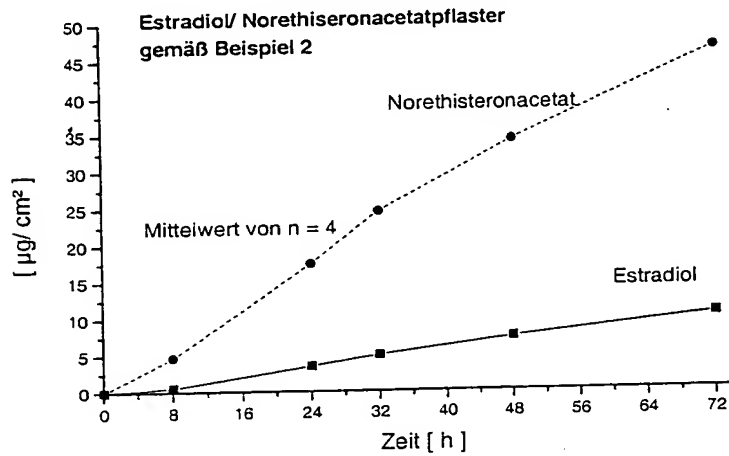


Fig.: 4 Ergebnisse der Permeationsstudie eines Testosteronpflasters gemäß Beispiel 4

